

28S-am08

化学シャペロン 4PBA をリード化合物とした構造活性相関研究

○佐々木 律枝¹, 奥田 勝博^{2,3}, 浅野 昌也², 酒井 規雄², 太田 茂² (¹広島大薬, ²広島大院医歯薬, ³旭川医大医)

【目的】正しい三次構造が形成されなくなったミスフォールドタンパク質の生成を伴う疾患をフォールディング異常症と呼び、アルツハイマー病やパーキンソン病などが知られている。これらの疾患において、タンパク質のミスフォールディング・凝集が神経変性を引き起こすという共通のメカニズムが想定されるようになった。化学シャペロンとはタンパク質を正しい折りたたみに導く低分子化合物であり、タンパク質のミスフォールディング・凝集を抑制することができる。当研究室では、有用な化学シャペロンとして注目されている Sodium 4-phenylbutyrate (4PBA) を母化合物とし、構造活性相関からより高い活性をもつ化合物を探索した。

【方法】 α -ラクトアルブミン凝集体を用いたシャペロン活性評価を行った。また 4PBA のシャペロン活性によりセロトニントランスポーターの成熟が促進されることが知られていることから、4PBA のセロトニン取り込みに与える影響も検討し、シャペロン活性の指標とした。

【結果・考察】 α -ラクトアルブミン凝集体を用いたシャペロン活性評価から、4PBA よりもタンパク質凝集抑制活性の強い 4PBA 誘導体を数種類発見した。また、これらの誘導体のうち、化合物 1, 2 などの誘導体はセロトニンの取り込み量を増大させた。以上より、本研究で発見した 4PBA よりも強いシャペロン活性のある化合物が、細胞内タンパク質凝集を伴うフォールディング異常症に対する予防・治療薬になる可能性が示唆された。

